

Aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich

Arbeit unter Leitung von Prof. H. U. Zollinger

Über hyaline Membranen und Atelektasen der Neugeborenen-Lunge

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

FRITZ REUTTER

von Schaffhausen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. E. Uehlinger
und P.D. Prof. H. U. Zollinger



Verlag von S. Karger in Basel

Herrn Prof. *H. U. Zollinger* möchte ich meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Themas und die zuvorkommende Leitung der Arbeit aussprechen.

Ferner möchte ich Herrn Prof. *H. Willi* für seine Anregungen und seine Unterstützung bestens danken.



Einleitung

Die hyalinen Membranen in den Alveolen und Alveolargängen von Neugeborenen wurden 1903 von *Hochheimer* entdeckt. Er fand in den Lungen von zwei an Fruchtwasseraspiration verstorbenen Neugeborenen «in verschiedenen Alveolen kernlose, bei Hämatoxylinfärbung mattgraue Bänder, die der Alveolarwand angeschmiegt waren, hier und da die ganze Alveolarwand auskleideten und zahlreiche Fettröpfchen enthielten». Andere Bezeichnungen für die hyalinen Membranen sind: Vernixmembranen, desquamative Anaeriosis, kongenitale Pneumonie und kongenitale Alveolardysplasie.

1925 wurden die Membranen von *Johnson* und *Meyer* in Amerika systematisch untersucht, ohne daß sie dadurch allgemein bekannt geworden wären. In neuerer Zeit versuchten hauptsächlich Autoren des englisch-amerikanischen Sprachgebietes die Frage über Genese und Bedeutung zu klären (siehe Literaturverzeichnis). Sie beachteten die Membranen vor allem in Beziehung mit Lungenatelektasen.

Nach *Edith Potter* sterben 40 % der Frühgeborenen an Atelektase mit hyalinen Membranen, d. h. die hyalinen Membranen stehen unter den Todesursachen der Frühgeborenen weitaus an erster Stelle. Diese Feststellung ist um so bedeutsamer als das perinatale Sterben zur Hauptsache von den Frühgeburten beherrscht wird.

Im deutschen Sprachgebiet ist die Kombination von Atelektasen mit hyalinen Membranen bisher nicht beschrieben worden. Da wir über ein größeres Beobachtungsgut verfügen und auf die Bedeutung, welche den Atelektasen mit hyalinen Membranen zukommt, aufmerk-

2 Reutter, Über hyaline Membranen und Atelektasen der Neugeborenen-Lunge
sam machen möchten, hielten wir eine Mitteilung darüber für angezeigt.

Methodik

Die Lungenschnitte aller Totgeburten und Säuglinge im Alter bis zu einem Jahr von 22/12 Sektionsjahrgängen (Januar 1951 bis und mit Februar 1953) wurden mikroskopisch auf das Vorhandensein von hyalinen Membranen untersucht. In der Regel standen von jeder Autopsie mehrere Schnitte von verschiedenen Lungenlappen zur Verfügung. Dieselben waren meistens mit Hämatoxylin/Eosin, Sudan und zum Teil auch mit Perjodat (*Hotchkiss*) gefärbt. Von allen Fällen wurden sodann die Sektionsprotokolle, die Berichte über Schwangerschaft und Geburt und die Krankengeschichten durchgesehen.*

Von den untersuchten 378 Sektionen dieser Serie wiesen 62 deutliche hyaline Membranen in den Lungen auf.

Befunde

1. Statistik

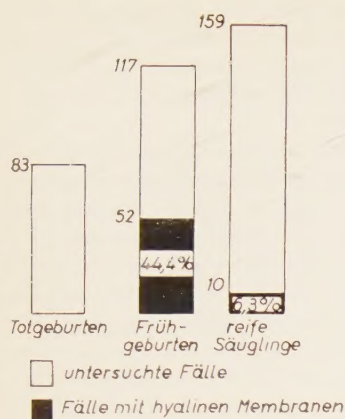
Tab. 1 zeigt, daß keine der 83 Totgeburten hyaline Membranen aufweist.

Die Membranen finden sich weitaus am häufigsten bei den *Frühgeburten*. Von den 117 untersuchten Fällen dieser Gruppe zeigen 52 (44,4%) Membranen. Dagegen konnten wir nur bei 10 (6,3%) der ausgetragenen Säuglinge Membranen beobachten. Wertet man nur die in der Neugeborenenzeit, d. h. in den ersten 14 Lebenstagen verstorbenen Fälle aus, so finden sich in 59 (29%) Lungen von 199 Autopsien Membranen.

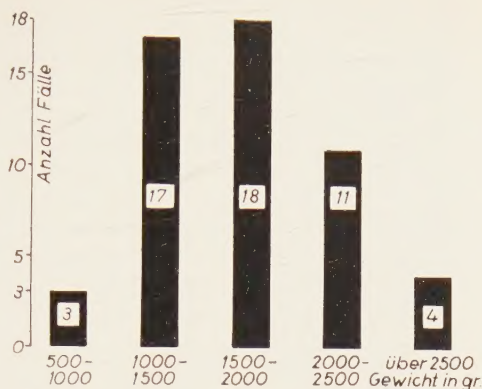
Tab. 2 gibt die Häufigkeit der hyalinen Membranen in bezug auf das Körpergewicht der Frühgeburten wieder. Die Membranen dominieren bei den Frühgeburten von 1000–2000 g Gewicht. Diese Gruppe macht 56% der gesamten Fälle aus. Das seltene Vorkommen bei Neugeborenen unter 1000 g Gewicht erklärt sich ohne weiteres, da dieselben wegen ihrer großen Lebensschwäche und Unreife das zur Bildung von hyalinen Membranen notwendige Alter (siehe Tab. 3) nicht erreichen.

In Tab. 3 ist das Alter der Fälle mit hyalinen Membranen aufgezeichnet. Das jüngste Kind lebte nur 1½ Stunden lang, 87% der Fälle erreichten ein Alter von 2–48 Stunden, ein Neugeborenes starb nach 4 Tagen. Bei der großen Zahl der nach Abschluß der Neugeborenenzeit, d. h. im Alter von 14 Tagen bis zu einem Jahr verstorbenen Kinder beobachtet man nur 5mal hyaline Membranen. Es ergibt sich ganz deutlich, daß sich das Krankheitsbild der hyalinen Membranen im wesentlichen im Alter von 2–48 Stunden abspielt. Außerhalb dieser Zeitspanne treten die Membranen nur ganz vereinzelt auf.

* Den Herren Prof. Dr. Willy, Prof. Dr. Fanconi, Dr. Bass und Fräulein Dr. Schachenmann möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten bestens danken.



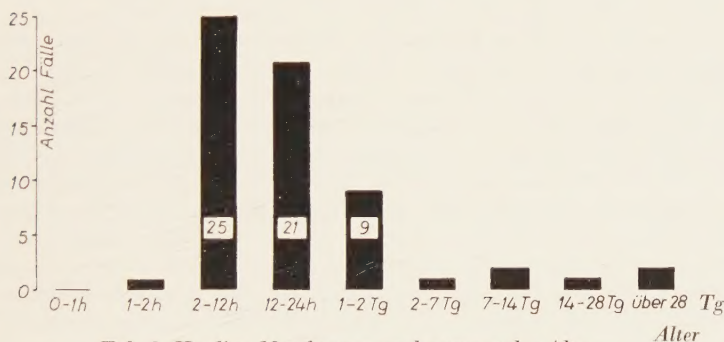
Tab. 1



Tab. 2

Tab. 1. Verteilung der hyalinen Membranen bei Totgeburten, Frühgeburten und reifen Säuglingen.

Tab. 2. Vorkommen der hyalinen Membranen bei verschiedenen Gewichtsklassen der Frühgeburten.



Tab. 3. Hyaline Membranen und postnatales Alter.

2. Pathologisch-anatomische Befunde

Die hyalinen Membranen sind färberisch stark eosinophil, rot-gelb bei van Gieson-, blau bei Azan- und rotviolett bei der Perjodatfärbung. Die Weigert'sche Färbung auf Fibrin fällt in der Regel negativ aus. Die Sudanfärbung zeigt ein uneinheitliches Bild: stellenweise färbt sich die ganze Membran orange, und dann wieder liegen Abschnitte von Membranen vor, in welchen sich überhaupt kein Fett befindet. Ebenso unterscheiden sich die einzelnen Schnitte der verschiedenen Neugeborenen im Fettgehalt; bei den einen sind viele sudanophile Stellen vorhanden, bei den anderen nur wenige.

Die Membranen sind typisch lokalisiert. Sie finden sich in den periphersten

Abschnitten der Luftwege, am häufigsten in den entfalteten Alveolen, in den Alveolargängen und viel seltener in den periphersten Teilen der Bronchioli respiratorii. Sie liegen demnach dort, wo die kapilläre Durchblutung am intensivsten ist. Sie werden fast nie in kollabierten Alveolen gefunden, auch fehlen sie in den mit Zylinderepithel ausgekleideten Abschnitten stets.

Stellenweise tapezieren die hyalinen Membranen als homogene Bänder die ganze Alveolar- oder Alveolargangwand aus; dann wieder liegen sie als unregelmäßig lange Bruchstücke nur stellenweise der Wand an. Meist sind sie gegen das Lumen der Alveolen scharf begrenzt. Hier und da lassen sie eine deutliche Schichtung erkennen. Das Epithel der mit Membranen ausgekleideten Alveolen zeigt verschiedene Bilder. Oft liegt unter der Membran ein einwandfrei erhaltenes Epithel (Abb. 5). An einzelnen Stellen ist das Epithel von der Membran durch einen schmalen Zwischenraum getrennt, welcher eine schwach eosinophile Flüssigkeit, zum Teil Zelldetritus und ganz selten auch Hornlamellen enthält. Dann wieder sind die Alveolarepithelzellen nekrotisch und ganze Reihen abgestorbener Epithelzellen können in die Membran einbezogen sein.

In manchen Schnitten sind einzelne Alveolar- und Alveolargangslumina, seltener auch die Bronchiolen mit einer amorphen Masse gefüllt, welche viel dichter als gewöhnliches Exsudat oder Fruchtwasser ist, oft nekrotische Zellen enthält und sich mit den gleichen Farbstoffen, aber viel weniger intensiv, färbt wie die Membranen (Abb. 3). Der jüngste Fall der Untersuchungsreihe zeigt diese Schollen in speziell großer Zahl. Einzelne Partien des betreffenden Schnittes lassen deutlich erkennen, wie diese Masse an die Wand gelagert und zu Membranen geformt wird. Ungefähr die Hälfte der übrigen Fälle zeigen dasselbe Verhalten.

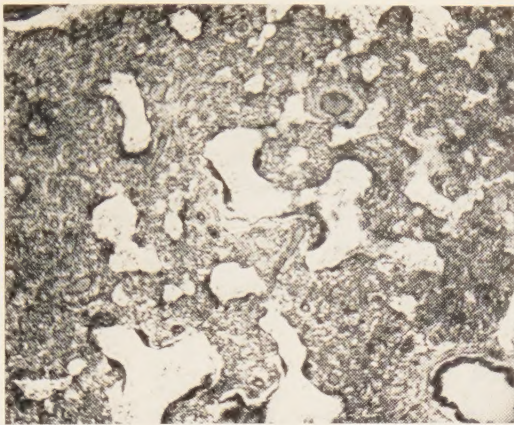
Von unseren 62 Fällen mit hyalinen Membranen weisen 60 eine ausgedehnte Lungenatelektase auf. Diese fehlt nur bei 2 Beobachtungen, nämlich bei einem 4 Wochen alten Säugling mit ausgedehnter Bronchopneumonie und einem 3 Monate alten Kind mit interstitiell-plasmazellulärer Pneumonie. Dabei handelt es sich aber in den beiden Ausnahmefällen nicht um das innerhalb von 48 Stunden zum Tode führende Krankheitsbild mit hyalinen Membranen (siehe unten), sondern die Membranen entstanden hier als Begleiterscheinung anderer Lungenveränderungen. In den meisten Fällen liegt eine primäre oder fötale Atelektase unreifer Lungen vor. In einigen Fällen können wir aber mit Sicherheit neben der primären Atelektase kleinere Abschnitte von sekundärer oder Resorptionsatelektase feststellen. In fast allen Schnitten sind einzelne Alveolen überbläht. Außerdem findet sich in 5 Fällen neben der Atelektase ein ausgeprägtes interstitielles Lungenemphysem.

Aus Abb. 1 geht hervor, wie ausgedehnt die Atelektase sein kann. Die wenigen noch lufthaltigen Alveolen sind von Membranen ausgekleidet und teilweise mit Exsudat gefüllt, so daß ein Gasaustausch praktisch unmöglich ist.

Tab. 4 gibt das Vorkommen von Lungenatelektasen bei den in der Neugeborenenzeit verstorbenen Kindern ohne hyaline Membranen wieder. Von 83 ausgetragenen Neugeborenen zeigen 57,8%, von 73 Frühgeburten sogar 67% eine ausgedehnte Atelektase. Es handelt sich fast ausschließlich um eine primäre fötale Atelektase, die sich nur über einzelne Lappen erstreckt und scharf begrenzt ist.

Um eine allfällige Relation zwischen dem Ausbildungsgrad der Membranen, der Intensität der Atelektase und dem postnatalen Alter feststellen zu können, haben wir die quantitativen Verhältnisse der Atelektase und der Membranen in Tab. 5

Abb. 1. Ausmaß der Atelektase in einer Lunge, welche hyaline Membranen aufweist. Die wenigen entfalteten Alveolen sind von Exsudat gefüllt.



aufgezeichnet. Es zeigt sich, daß die Zahl der Membranen und die Ausdehnung der Atelektase mit zunehmendem Alter eher größer werden.

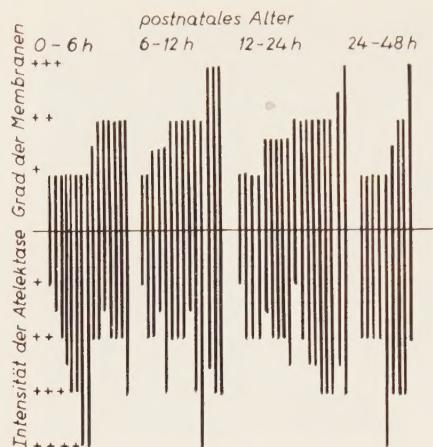
Die Alveolarwände aller Schnitte mit hyalinen Membranen weisen eine Verdickung auf.

In Tab. 6 sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen unserer Fälle mit hyalinen Membranen zusammengestellt. Bei 4 Fällen, die alle nicht länger als 4 Stunden gelebt haben, beobachtet man nur hyaline Membranen und Atelektase ohne weitere pathologische Befunde. In 46 Fällen findet man neben Membranen und Atelektase auch Asphyxieerscheinungen (Tardieu'sche Flecken, akute Stauungsorgane, Ödem von Leber, Lunge und Gehirn, Vena terminalis – und subependymale Blutungen). Die restlichen 7 Fälle zeigen zusätzlich noch andere pathologisch-anatomische Befunde, nämlich 3mal kongenitale Herzvitien und 4mal Hirnmißbildungen und Hydrocephalus.

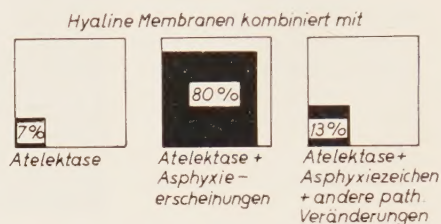
Wegen der umstrittenen Bedeutung der Fruchtwasseraspiration in der Genese

	Autopsien mit Atelektase		mit Atelektase und Aspiration	
	Fälle	in %	Fälle	in %
<i>1. ohne Membranen</i>				
reife Neugeborene	83	48 57,8%	20	24,0%
Frühgeburten	73	49 67,1%	29	39,7%
Total	156	97 62,1%	49	31,4%
<i>2. mit Membranen</i>				
reife Neugeborene	7	7	4	57,1%
Frühgeburten	52	52	38	73,8%
Total	59	59 100%	42	71,2%

Tab. 4. Vorkommen von Lungenatelektase und Fruchtwasseraspiration bei den in der Neugeborenenperiode verstorbenen Fällen mit und ohne hyaline Membranen.



Tab. 5



Tab. 6

Tab. 5. Relation zwischen postnatalem Alter, Grad der Lungenatelektasen und quantitativer Ausbildung der Membranen.

Tab. 6. Kombination von hyalinen Membranen mit Atelektase, Asphyxieerscheinungen und anderen pathologischen Veränderungen.

der hyalinen Membranen untersuchten wir alle Schnitte auf Aspirationszeichen. 24 Fälle haben aspiriert, 16mal sind Hornlamellen sichtbar (Tabelle 7).

Bei 4 Neugeborenen führte die Aspiration zu Pneumonie, einmal findet sich eine Pneumonie ohne Aspiration, 17 Lungen weisen Hämorrhagien auf, 6mal mit Aspiration und 2mal mit Pneumonie kombiniert. Bei 8 Fällen besteht ein Lungenödem.

Der Vergleich zwischen der Häufigkeit von Fruchtwasseraspiration, Pneumonien, Exsudation und Hämorrhagien bei den Fällen mit und ohne Membranen ergibt folgendes (Tabelle 7): In beiden Gruppen findet sich fast gleich häufig eine Aspiration (ungefähr 37%). Dagegen finden sich Pneumonien, Lungenödem und Hämorrhagien häufiger bei den Fällen mit hyalinen Membranen als bei denjenigen ohne Membranen. Während im Gesamten 52% der Fälle ohne Membranen Aspirations- oder Exsudationszeichen aufweisen, steigt dieser Prozentsatz bei den Fällen mit Membranen auf 71.

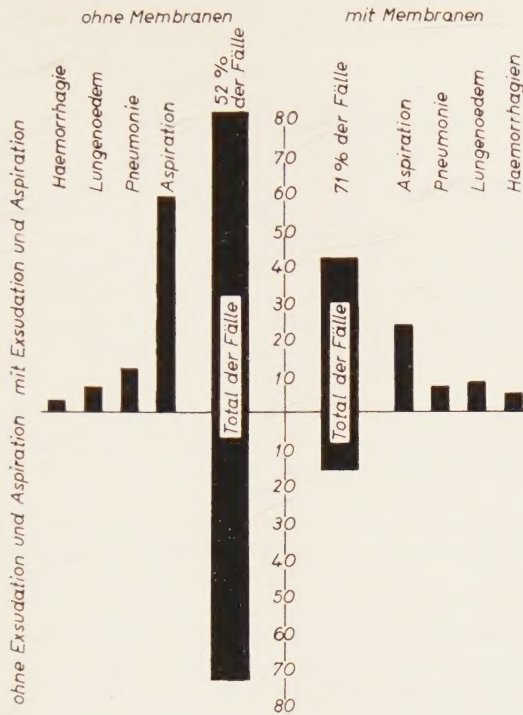
31% der verstorbenen Neugeborenen zeigen Atelektase und Aspiration, ohne daß hyaline Membranen vorhanden sind (Tabelle 4).

Bei den Fällen mit hyalinen Membranen finden wir folgende Todesursachen:

44 Neugeborene (74,5%) kamen an Asphyxie ad exitum, 3 starben an sicher nicht mit hyalinen Membranen und Atelektase zusammenhängenden pathologischen Veränderungen (schwere Herzvitien, Meningitis purulenta) und in 11 Fällen findet sich außer Atelektase, Membranen und Lebensschwäche keine erklärliche Todesursache.

3. Klinische Untersuchungen

Tabelle 8 faßt die wesentlichen Befunde bezüglich Verlauf von Schwangerschaft und Geburt der 59 in der Neugeborenenzeit verstorbenen Kinder mit hyalinen



Tab. 7. Vorkommen von Fruchtwasseraspiration, Pneumonien, Exsudation und Hämorrhagien bei den in der Neugeborenenzeit verstorbenen Fällen mit und ohne hyaline Membranen.

Membranen zusammen. Bei den Geburtskomplikationen wurde ein vorzeitiger Blasenprung nur berücksichtigt, wenn er mindestens 2 Tage vor dem partus erfolgte. Des weiteren wurden nur ernsthafte, längerdauernde Erkrankungen der Mutter im letzten Drittel der Gravidität in Betracht gezogen. Nahezu zwei Drittel unserer Fälle zeigen Komplikationen am Ende der Gravidität und bei der Geburt, welche als Anoxieursache für den Föt in Betracht kommen. Natur und Ursache dieser Komplikationen lassen sich aus der Tabelle ersehen.

In der von uns durchgesehenen Zeitspanne starben 15 durch sectio caesarea zur Welt gebrachte Neugeborene. Davon zeigen 8 (53,3%) hyaline Membranen in den Lungen.

Folgende Indikationen gaben dabei den Anlaß zur Sectio:

Wehenschwäche, Geburtsstillstand, Absinken der Herztöne .	3
Placenta praevia mit Blutungen	2
Rhesus Inkompatibilität	1
Enges Becken	2

Alle 8 Sectiones erfolgten in Inhalationsnarkose. Außer bei den 3 Indikationen wegen

Graviditäts- komplikationen		Erschwerte Geburt	Komplikationslose Gravidität und Geburt	
Blutungen im letzten Drittel der Gravidität	3	Sectio caesarea	8	
		Forceps	3	
		Extraktion	1	
Erkrankungen der Mutter im letzten Drittel der Gravidität	4	Vorzeitige Placentar- lösung	1	
		lange Austreibungs- periode	2	
		vorzeitiger		
		Blasensprung	15	
	7		30	41
Ausgedrückt in %				
der Fälle mit				
hyalinen Membranen 13,5%			50,9%	
		64,4%		35,6%

Tab. 3. Gravidität und Geburt bei den 59 Neugeborenen mit hyalinen Membranen.

Rhesus Inkompatibilität und engem Becken lag sicher eine intrauterine Asphyxie vor, ganz abgesehen von der Narkoseasphyxie.

Von den 59 Neugeborenen mit hyalinen Membranen sind 9 Zwillinge, d. h. viel mehr als der normalen Häufigkeitsrelation von Einlings- und Mehrlingsgeburt entspricht (64:1). Bei 3 Zwillingspaaren war die Geburt komplikationslos, bei 6 erschwert (Zange, Extraktion, Absinken der Herztöne). In 6 Fällen zeigt der zweite, in 3 der erste Zwilling hyaline Membranen. Einmal weisen beide Geschwister hyaline Membranen auf, der Erstgeborene in viel stärkerem, der Zweitgeborene in schwächerem Ausmaß. Der letztere hatte stark aspiriert, er wurde auch lange Zeit künstlich beatmet. Beim Ersten fehlen die Zeichen der Aspiration, künstliche Atmung wurde bei ihm nur während weniger Minuten gemacht.

Klinisch kann man drei verschiedene Verlaufsformen der Asphyxie bei unseren Kindern unterscheiden:

1. Das Kind ist bei der Geburt rosig, es atmet spontan und regelmäßig, die Asphyxie tritt erst nach einem Intervall von durchschnittlich 3–8 Stunden auf (27 unserer Fälle).

2. Das Kind wird asphyktisch geboren, atmet nicht spontan oder nur sehr mühsam, oberflächlich und unregelmäßig; nach Absaugen des aspirierten Fruchtwassers, Stimulation und Sauerstoffapplikation tritt Besserung ein. Nach einem freien Intervall von einigen Stunden zunehmende Asphyxie und Exitus (29 Fälle).

3. Das Neugeborene kommt asphyktisch zur Welt, spricht nicht auf die Therapie an und stirbt ohne freies Intervall (5 Fälle).

Die Kinder der Gruppe 2 waren bei der Geburt meist blau-, in 7 Fällen aber weiß-asphyktisch.

Zwei Neugeborene der Gruppe 3 litten an einem schweren kongenitalen Herzfehler, die übrigen 3 Kinder waren lebensschwache, sehr unreife Frühgeburten

unter 1400 g Gewicht. Als Todesursache kommen in dieser Gruppe Lebensschwäche und Mißbildungen in Betracht.

Der klinische Verlauf nach dem freien Intervall ist recht einheitlich. Die Neugeborenen werden zunehmend cyanotisch, am stärksten an den Extremitäten und im Gesicht, sie atmen unregelmäßig, oft beschleunigt und stark stöhnend.

Ungefähr die Hälfte der Fälle wies starke inspiratorische Einziehungen des Jugulum, Epigastrium und der Zwischenrippenräume auf. Auskultatorisch bestand kein einheitlicher Befund. In etwa 30% der Fälle hörte man Knirschen und verschärftes Atemgeräusch, 8mal waren ausgeprägte Rasselgeräusche zu auskultieren.

Von allen Fällen des kantonalen Säuglingsheims liegen Durchleuchtungsergebnisse vor. Die Mehrzahl der Lungen war verschattet, die Lungenfelder hellten beim Atmen nur sehr schlecht auf. Dieser Befund erstreckte sich in der Regel über die gesamten Lungen. Bei einzelnen Neugeborenen waren dagegen nur einzelne Lungenfelder verschattet. 8mal war das Mediastinum verbreitert.

Bei 8 Neugeborenen wurden Krampfanfälle beobachtet (tonisch-klonische Anfälle, Streckkrämpfe), autoptisch wurden hier stets Hirnblutungen oder Tentoriumrisse festgestellt. 2mal traten Petechien, 1mal Venectasien am Kopf und Oberkörper auf.

Mit den hyalinen Membranen nicht zusammenhängende, für die Frühgeburten typische Veränderungen wie Unterkühlung, Hand- und Fußrückenödeme und Spasmophilie lagen in etwa 15% der Fälle vor.

Therapeutisch wurde folgendes vorgekehrt: Mit Ausnahme eines Falles erhielten alle Neugeborenen Sauerstoff. Ungefähr die Hälfte der Kinder lag in der Isolette oder im Sauerstoffzelt. Alle Fälle wurden stimuliert (Coramin, Cardiazol, Lobelin, Lobesym) und mit Syncavit behandelt. Ungefähr 30% erhielten Antibiotica. Es konnten keinerlei Relationen zwischen Therapie und Ausbildung der hyalinen Membranen gefunden werden. Insbesondere bestehen keine Beziehungen zwischen der Menge des verabreichten Sauerstoffes und der Intensität der Membranen, ebenso wenig mit der künstlichen Atmung. Von den beiden mit hyalinen Membranen verstorbenen Zwillingen wies derjenige, welcher länger künstlich beatmet wurde, geringgradigere Membranbildung auf als sein Geschwister.

Am besten sprachen die Neugeborenen auf Sauerstoff an. Sehr oft verstärkte sich die Cyanose schlagartig sobald dieser weggelassen wurde, während unter Sauerstoffapplikation Aussehen und Atmung ordentlich waren.

Diskussion und Auswertung der Befunde

Hyaline Membranen entstehen nur bei Neugeborenen, die einige Zeit gelebt und geatmet haben (Tabelle 1). In unserer Untersuchungsreihe beträgt die minimale Lebensdauer bis zur Ausbildung von Membranen 1 ½ Stunden. *Potter* gibt eine minimale Lebenszeit von einer Stunde an bis zum Auftreten von Membranen. Manche unserer Schnitte lassen erkennen, daß die Membranen aus einer in den Alveolen und Alveolargängen vorhandenen dichten Flüssigkeit entstehen, die durch die Atembewegung an die Wand gepreßt und zu Membranen geformt wird. Zweimal wurden in der Literatur hyaline

Membranen auch bei Totgeburten beschrieben (*Ytsard, Blystad*), in beiden Fällen nach intensiver künstlicher Beatmung. *Blystad*, und *Farber* und *Wilson* haben Membranen erzeugt, indem sie künstlich Flüssigkeit in isolierte Lungen brachten und diese während längerer Zeit den Atembewegungen entsprechend komprimierten und dilatierten. Dies erklärt, daß bei Totgeburten nach langdauernder künstlicher Atmung Membranen entstehen können.

Zur Bildung von Membranen müssen zwei Bedingungen erfüllt sein:

1. Anwesenheit eines flüssigen Substrates in den periphersten Atemwegen.
2. Ein mechanischer Faktor, welcher dieses Substrat an die Wand preßt und zu Membranen formt.

Die Natur und die Herkunft des flüssigen Materials sind, wie unten gezeigt wird, noch nicht restlos abgeklärt. Die in die mit Exsudat fast vollständig ausgefüllten Alveolen eingesogene Luft übernimmt die Rolle des mechanischen Faktors. Durch forcierte In- und Expirationen, die sich durch die starken Einziehungen des Jugulum und Epigastrium auch klinisch manifestieren, wird die Luft intensiv durch die Alveolargänge in die Alveolen gepreßt. Sie drückt dabei das flüssige Substrat an die Wände und formt es zu Bändern. Die Bedeutung dieses mechanischen Faktors wird auch von *Potter, Farber* und *Wilson, Blystad, Laumonier* und *Ytsard* anerkannt. Nur diejenigen Autoren, welche nekrotische Alveolarwandzellen als Grundlage der hyalinen Membranen auffassen (*Rosenthal, Bovet du Bois*) lehnen diesen mechanischen Faktor ab.

Ferner sind es vor allem Frühgeburten, welche hyaline Membranen zeigen (Tabelle 2). Die Beobachtung, daß 44 % aller in den ersten Lebenstagen verstorbenen Frühgeburten hyaline Membranen aufweisen, stimmt mit derjenigen anderer Autoren (*Potter, Blystad, Blanc*) gut überein.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß sich die Fälle mit hyalinen Membranen je nach ihrer klinischen Erscheinungsform in zwei Gruppen einteilen lassen:

1. Frühgeburten von 1000–2500 g Gewicht, seltener reife Neugeborene. Die Neugeborenen leben nicht länger als höchstens 4 Tage. Klinisch zeigen sie ein *typisches Krankheitsbild* mit Asphyxieerscheinungen.

2. Ältere Säuglinge, Kinder und Erwachsene (siehe unten). Die Membranen sind *Begleiterscheinung* anderer, vorwiegend exsudativ-

hämorrhagischer Lungenveränderungen. Es besteht kein einheitliches Krankheitsbild.

Zweimal stellten wir derartige hyaline Membranen als Begleiterscheinung einer Bronchopneumonie, einmal bei interstitiell-plasmazellulärer Pneumonie fest. Ferner kam am Institut ein an Virus-pneumonie verstorbener, 47jähriger Mann zur Autopsie, der ebenfalls hyaline Membranen in den Alveolen aufwies. Hyaline Membranen werden außerdem bei Grippe- und Streptococcenpneumonie (*Farber und Wilson*), bei Kampfgasvergiftungen mit Phosgen und nitrosen Gasen (*Aschoff*), nach Milchaspiration (*Laumonier, Bovet du Bois*) und bei Lungenpest (*Steinharter*) beschrieben.

In unserer Untersuchungsreihe erscheinen die hyalinen Membranen fast immer kombiniert mit Asphyxiesymptomen. Wir schließen aus unseren Untersuchungsergebnissen, daß die Membranen einen wichtigen Teilfaktor in einem circulus vitiosus von Asphyxieursachen darstellen (Abb. 2). Die eigentliche Ursache der hyalinen Membranen erblicken wir in einer bei der Geburt schon bestehenden oder in den ersten Lebensstunden sich entwickelnden *Anoxie*. Diese Anoxie bewirkt eine vermehrte Kapillarpermeabilität und es kommt zur Exsudation in die Alveolarräume. Ferner verursacht die Anoxie eine Aspiration von mekoniumhaltigem Fruchtwasser, welches seinerseits zur Exsudation der Kapillaren der Alveolarsepten führt. Das aspirierte Fruchtwasser und das eiweißhaltige Exsudat, welches wir in 52 % unserer Fälle nachweisen konnten, bilden den zur Entstehung der Membranen notwendigen Grundstoff.

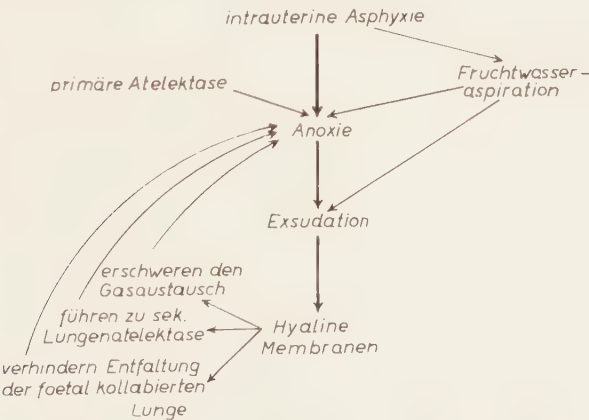


Abb. 2. Die hyalinen Membranen als Teilfaktor in einem circulus vitiosus von Asphyxieursachen.

Die Anoxie kann folgende Ursachen haben:

1. Eine intrauterine Asphyxie. 64 % unserer Fälle mit hyalinen Membranen zeigen im letzten Drittel der Gravidität und bei der Geburt Komplikationen, die zur Asphyxie führen können (Tabelle 8). Membranen sind bei Sectiokindern, die alle einer Narkoseasphyxie ausgesetzt sind, viel häufiger als bei spontan geborenen Kindern. 62 % unserer Sectiofälle mit hyalinen Membranen weisen, ganz abgesehen von der erwähnten Narkoseasphyxie, in ihrer Geburtsperiode zusätzliche Asphyxiefaktoren auf.

2. Die Asphyxie kann durch eine ausgedehnte, postnatal persistierende primäre Lungenatelektase bedingt sein. 62 % aller in der von uns untersuchten Zeitspanne verstorbenen Neugeborenen ohne Membranen zeigen ausgedehnte primäre Lungenatelektase. Ferner besteht in allen unseren Fällen mit Membranen eine Lungenatelektase (Tabelle 4).

3. Eine vermehrte Fruchtwasseraspiration, die bereits durch Anoxie bedingt sein kann, führt ihrerseits wieder zu einer Verstärkung der Asphyxie, indem sie die für den Gasaustausch wirksame Lungenfläche vermindert.

In manchen unserer Fälle tapezieren die hyalinen Membranen so zahlreiche Alveolen aus, daß die atmende Lungenfläche wesentlich reduziert wird (vgl. Abb. 1). Meistens sind weitere Alveolen mit Exsudat gefüllt, andere Lungenpartien sind atelektatisch. Die zusätzlich durch die Membranen in ihrer Funktion gestörten Alveolen fallen schwer ins Gewicht. Die hyalinen Membranen vermehren also auch wieder die bestehende Anoxie. Ebenso geschieht dies durch das dickflüssige Exsudat, welches oft ganze Bronchioli verstopft (siehe unten).

Ferner scheint es, daß die hyalinen Membranen eine sekundäre Lungenatelektase verursachen können. Folgende Tatsachen führen uns zu dieser Auffassung:

1. Mehrere unserer Schnitte zeigen, wie die die Bronchioli und Alveolargänge austapezierenden Membranen die periphereren Abschnitte der Luftwege von den proximaleren abschneiden (Abb. 3 u. 4).

2. Es ist sehr schwierig, primäre von sekundären Lungenatelektasen zu unterscheiden, doch konnten wir in einzelnen Gebieten einiger Lungenschnitte eindeutige Resorptionsatelektasen beobachten.

3. Fünf unserer Fälle zeigen neben einzelnen überblähten Alveolen ein schweres interstitielles Lungenemphysem. Bei all diesen Fällen sind die Membranen quantitativ stark ausgebildet. Wir erblicken in diesem Emphysem ebenfalls einen Beweis dafür, daß die Membranen

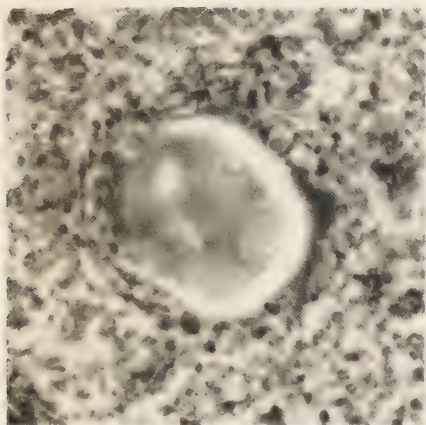


Abb. 3

Abb. 3. Hyaline Membran und hyaline Schollen, welche einen Alveolargang fast gänzlich verschließen.

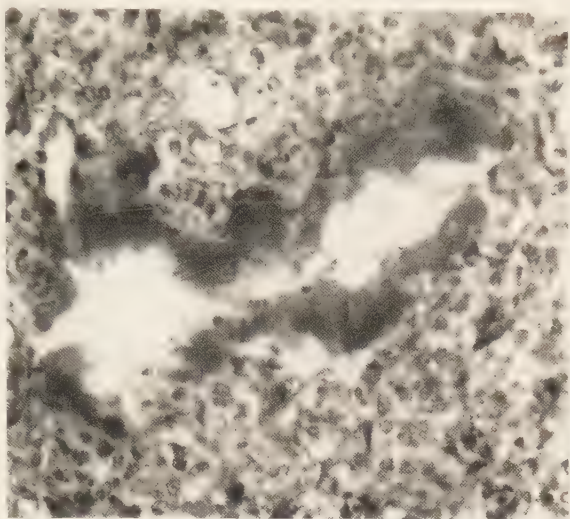


Abb. 4

Abb. 4. Die hyalinen Membranen in einem Alveolargang verschließen den Zugang zu einer Alveole.

einzelne Lungenabschnitte ventilartig abschließen und damit Atelektasen herbeiführen oder auch die Ausdehnung der noch fötal kollabierten Lunge verhindern können.

4. Das klinisch festgestellte freie Intervall zwischen der Geburt und dem Auftreten der progredienten Asphyxie läßt eine langsame Abnahme der atmenden Lungenfläche annehmen. Eine asphyktisch bedingte Exsudation in die Alveolen oder aber die sekundäre Atelektase kommen dabei als Ursache für die Einschränkung der Lungenfläche in Betracht.

5. Hardy nahm in mehreren Fällen mit klinisch diagnostizierten hyalinen Membranen Röntgenbilder in längerdauernden Zeitintervallen auf. Er stellte dabei fest, daß beim gleichen Fall die Lungenfelder nach 24 Stunden viel stärker verschattet waren als nach 6 Stunden.

Ferner hat Behle experimentell an Lungen von Neugeborenen in vitro gezeigt, daß sie sich in einem Unterdrucksystem nicht entfalten lassen, wenn hyaline Membranen vorhanden waren. Atelektasen in membranfreien Lungen konnten dagegen ohne weiteres ausgedehnt werden. Behle führt dies darauf zurück, daß die hyalinen Membranen

die distalen Lungenabschnitte von den proximalen mehr oder weniger hermetisch abschließen.

Aus dem Gesagten geht die wichtige Rolle hervor, welche die hyalinen Membranen in einem Kreis von Asphyxiefaktoren spielen. Dadurch, daß sie sekundäre Atelektasen erzeugen oder zu vermehrter Exsudation in die Alveolen führen, stören sie den speziell bei den Frühgeburten oft sehr labilen Zustand zwischen drohender Asphyxie und genügender Sauerstoffversorgung. Die ausgedehnten Atelektasen, die wir so häufig beobachten, bewirken eine kritische Einschränkung des Gasaustausches und es kommt zur lebensbedrohenden Asphyxie. Dabei entsteht ein eigentlicher *circulus vitiosus*: Die Asphyxie führt zu vermehrter Exsudation und zu forcierten Inspirationen – es entstehen hyaline Membranen – die Asphyxie wird weiter verstärkt, sei es, daß die Membranen die Zahl der atmenden Alveolen direkt vermindern, sei es, daß sie zu sekundären Atelektasen führen oder eine vermehrte Exsudation bewirken. Die atmende Lungenfläche genügt schließlich nicht mehr und es kommt zum Asphyxietod. Von unseren 59 Fällen kamen 44 auf diese Weise *ad exitum*, ohne daß außer Atelektasen und hyalinen Membranen andere Todesursachen gefunden wurden.

Anderson, Hardy und Grünwald betonen, daß die hyalinen Membranen allein durch die von ihnen verursachten sekundären Lungenatelektasen den Tod von Neugeborenen herbeiführen können und daß dieser Tatsache viel zu wenig Beachtung geschenkt werde. Auch nach *Blystad* schließen die Membranen Alveolargänge ab und bewirken dadurch einen Lungenkollaps.

Die Genese der hyalinen Membranen ist noch stark umstritten. Es lassen sich vier Theorien nach folgenden Hauptfaktoren unterscheiden:

Aspiration, Exsudation, Wandnekrose, Kombination.

1. Aspirationstheorie: Die aspirierte Masse wird an die Alveolarwände gepreßt und zu Membranen geformt. Nach *Blystad* und *Blanc* handelt es sich bei den Membranen vorwiegend um das konzentrierte Albumin des Fruchtwassers. *Johnson* und *Meyer*, *Farber* und *Sweet* und *Dick* und *Pund* treten für die Entwicklung der Membranen aus dem Fett der Vernix caseosa ein. 37 % unserer Fälle mit Membranen weisen Fruchtwasseraspiration und vereinzelt auch Hornschuppen auf. Trotzdem glauben wir nicht, daß der Fruchtwasseraspiration allein eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Membranen zukommt. Wir fanden nämlich, daß auch von den ohne Membranen ver-

storbenen Neugeborenen 37 % deutliche Aspirationszeichen aufweisen. Auch das Zusammentreffen von Fruchtwasseraspiration und Atelektase genügt nicht zur Bildung von Membranen (49 Fälle, Tabelle 4).

2. Entwicklung der Membranen auf dem Boden einer Alveolarwandnekrose:

Rosenthal und *Tregillius* sprechen von einer Degeneration und Hyalinisation der Alveolarepithelien, während *Bovet du Bois* die gesamte nekrotische Alveolarwand (Epithel, Kapillaren und Bindegewebe) an der Bildung der Membranen beteiligt sieht. Nach *Bruns* und *Shields* soll die Alveolarwandnekrose durch zu hohe Sauerstoffkonzentration hervorgerufen werden. Unsere Schnitte mit der Beobachtung von einwandfrei erhaltenem Alveolarepithel unter der Membran und schmalen Zwischenräumen zwischen Epithel und Membran sprechen gegen diese Theorie (Abbildung 5). *Laumonier* und *Blystad* beschreiben dieselben Befunde wie wir. Dagegen können gelegentlich einzelne nekrotische Alveolarwandzellen als belanglose Beimischungen in den Membranen gefunden werden.



Abb. 5. Intaktes Alveolarepithel unter einer hyalinen Membran.

3. Theorie der exsudativen Genese:

Masson nimmt an, daß die Membranen aus hyalinisiertem Fibrin gebildet sind, welches von den Alveolarsepten ausgeschwitzte wurde, während *Tesserau* an ein eingedicktes Transsudat der durch CO_2 -Anreicherung geschädigten Kapillarwand denkt. Auch wir messen der Exsudation größte Bedeutung hinsichtlich der Genese der Membranen bei. 71 % unserer Fälle zeigen exsudative Veränderungen in den Lungen. Als Zusatzfaktor scheint die ebenfalls durch Anoxie bedingte Fruchtwasseraspiration zu einer Reizexsudation der Septen zu führen. Dies ist um so erklärlicher als ja das Fruchtwasser bei

Asphyxie reichlich Mekonium enthält, und der Reiz auf die Alveolarepithelien dadurch verstärkt wird. In den meisten Schnitten beobachtet man tatsächlich eine sehr starke Blutfülle der Kapillaren als Ausdruck der Entzündungshyperämie. Ferner haben wir die Membranen am meisten bei Frühgeburten festgestellt, deren Kapillarpermeabilität an sich schon erhöht ist. Die Membranen finden sich zudem in den periphersten Luftwegsabschnitten, also dort, wo die kapilläre Durchblutung am intensivsten und die Kapillar-Alveolarschranke am dünnsten ist.

Alle diese Tatsachen weisen auf die exsudative Genese der Membranen hin (vgl. *Laumonier* und *Arey*). Diejenigen Membranen, welche nach der Neugeborenenzeit beobachtet werden, stimmen in färberischer Hinsicht nach Untersuchungen von *Laumonier* mit denjenigen der Neugeborenen überein. Fälle, bei denen eine Fruchtwasseraspiration a priori ausgeschlossen werden kann, sprechen ebenfalls für die exsudative Genese der Membranen.

4. Kombinationstheorien:

Athenaien setzt für die Bildung von Membranen Fruchtwasseraspiration und degenerierte Alveolarwandzellen voraus. *Morison* meint, aspiriertes Fruchtwasser, vermischt mit Transsudat, welches aus anoxisch geschädigten Kapillaren stammt, führe zur Bildung der Membranen. Unsere Argumente pro und contra diese Ansichten ergeben sich aus der Diskussion zur Exsudationstheorie.

	Autopsien	Fälle mit Membranen	in % ausgedrückt
Frühgeburten	10	7	70 %
reife Neugeborene	5	1	20 %
Total	15	8	53,3%

Tab. 9. Vorkommen von hyalinen Membranen bei Kindern mit Sectio caesarea.

Die durch sectio caesarea zur Welt gebrachten Kinder sind besonders häufig durch die hyalinen Membranen gefährdet (Tabelle 9), wie dies auch *Potter* erwähnt. *Clifford* fand sogar bei allen wegen placenta praevia durch sectio geborenen und verstorbenen Neugeborenen Membranen. Er führt dies einerseits auf Asphyxie, anderseits auf eine Fruchtwasseraspiration zurück, welche in dem Moment erfolgen soll, wo sich der Körper bereits an der Luft befindet, der Kopf dagegen noch im Fruchtwasser liegt.

Unserer Ansicht nach mag dabei die mangelnde Kompression des

Thorax in den Weichteilabschnitten der Geburtswege mitspielen, welche allfällig aspiriertes Fruchtwasser normalerweise auszupressen vermag.

Über die chemische Natur der Membranen geben die Arbeiten von *Laumonier* und *Reiner* Aufschluß. Danach setzen sich die Membranen aus folgenden Stoffen zusammen:

1. Aus Arginin enthaltendem Protein.
2. Aus Kohlehydrat, welches an Protein gebunden ist.
3. Aus Hyaluronsäurederivaten.
4. Zum Teil aus Desoxyribonucleinsäuren und Fett.

Laumonier betont, daß sich in den Membranen sicher kein hyaliniertes Fibrin findet.

Was den klinischen Verlauf anbetrifft, so deckt sich unsere Darstellung mit derjenigen von *Potter* und *Ytsard*: Die Neugeborenen kommen rosig oder asphyktisch zur Welt. Nach einem freien Intervall von höchstens 10 Stunden treten zunehmende Cyanose sowie heftigste inspiratorische Einziehungen des Jugulum und des Epigastrium auf, und der Tod erfolgt spätestens im Verlauf des vierten Tages, meist schon nach 48 Stunden. In der Regel sprechen die Kinder während einiger Zeit gut auf die Therapie an (Sauerstoff!).

Die Diagnose läßt sich klinisch leicht stellen, insbesondere dann, wenn es sich um Frühgeburten von 1000–2500 g Gewicht handelt, welche außer der zunehmenden Asphyxie keine weiteren Krankheits-symptome zeigen. Die Lungen hellen beim Durchleuchten meistens sehr schlecht auf, dagegen besteht kein typischer Auskultationsbefund. Differentialdiagnostisch können kongenitale Herzvitien, Pneumonien und Hirnblutungen ein ähnliches Bild erzeugen.

Zusammenfassung

Die hyalinen Membranen werden speziell bei Frühgeburten von 1000–2500 g Gewicht bei einem klinisch typischen Krankheitsbild festgestellt. Unter Asphyxieerscheinungen kommen die Kinder innerhalb der ersten 48 Lebensstunden ad exitum. Seltener kommen die Membranen als Begleiterscheinung anderer Lungenveränderungen in jedem Lebensalter vor.

Wir stellen uns die Genese der Membranen folgendermaßen vor: Eine intrauterine Asphyxie führt zu Exsudation in die distalen Lungenabschnitte, eventuell in Kombination mit Fruchtwasser-aspiration. Ein Teil des Exsudates wird von den Alveolarepithelien resorbiert, das Protein der Flüssigkeit somit konzentriert. Durch

forcierte Inspirationen wird das Material an die Alveolarwände gepreßt und zu Bändern geformt.

Die Membranen sind ein Teilfaktor in einem *circulus vitiosus* von Asphyxieursachen. Sie verstärken die bestehende Anoxie und führen zu sekundärer Atelektase. Damit wird die atmende Lungenfläche weiter eingeschränkt, der ungenügende Gasaustausch bewirkt den Asphyxietod.

Literaturverzeichnis

- Ahvenainen, A. K.: Ann. med. inte. Fenniae 36, 3, 1947 und Acta Paed. suppl. 35, 1948. — Arey, J. B.: Pulmonary Hyaline Membranes Report of the fifth M and R Pediatric Research Conference, M and R Laboratories, Columbus 16, Ohio, 1953. — Behle, F. C., Gibson, D. M. und H. C. Miller: Pediatrics 7, 782, 1951. — Blanc, W. M.: Revue méd. Suisse Romande 1952, 252. — Blystad, W., H. Landing und C. Smith: Pediatrics 8, 5, 1951. — Bovet-Du Bois, N.: Diss. Basel 1950. — Bruns, P. D., und L. v. Shields: Amer. J. Obstetr. u. Gynec. 61, 953, 1951. — Clifford, St. H.: siehe Arey, J. B. — Dick, F., und R. Pund: Arch. Path. 47, 307, 1948. — Farber, S., und J. Wilson: Arch. Path. 14, 437, 1932. — Farber, S., und L. K. Sweet: Am. J. Dis. Child 42, 1372, 1932. — Giampalmo, A., und J. Schoenmackers: Beitr. path. Anat. 112, 3, 1952. — Glenn, J. B.: Diss. Zürich 1943. — Grünwald, P.: siehe J. B. Arey. — Hardy, J.: siehe J. B. Arey. — Hochheim: Festschrift für Orth. 421, Berlin 1923. — Landing, B. H.: siehe J. B. Arey. — Lelong, M., und R. Laumonier: Etudes Neonatales Vol. 2, H. 1, 1953. — Liebegott, H. B.: Beitr. path. Anat. 105, 413, 1941. — MacMahon, H. E.: Bull. New England M. Center 9, 48, 1947. — Miller, H. C., und F. C. Behle: Pediatrics 7, 611, 1951. — Miller, H. C.: siehe J. B. Arey. — Miller, H. C., und T. R. Hamilton: Pediatrics 3, 735, 1949. — Miller, H. C., und M. H. Jennison: Pediatrics 5, 7, 1950. — Morison, Edgar: Foetal and Neonatal Pathologie, Butterworth, London 1952. — Pichkoto, J.: Beitr. path. Anat. 105, 381, 1941. — Potter, E. L.: Pathologie of the fetus and the newborn. The Yearbook Publishers inc. Chicago 1952. — Potter, E. L.: siehe J. B. Arey. — Reiner, Ch.: siehe J. B. Arey. — Rosenthal, M.: Journ. Pediatr. 6, 71, 1935. — Steinharter, R. H.: Beitr. path. Anat. 99, 1, 1937. — Tessereaux, H.: Frankf. Ztschr. Path. 60, 188, 1949. — Tregillius, J.: J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 58, 406, 1951.

Curriculum vitae

Als Bürger von Schaffhausen wurde ich am 18. Februar 1927 in Zürich geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das kantonale Gymnasium, welches ich im Herbst 1946 mit dem eidgenössischen Maturitätszeugnis verließ. Im gleichen Herbst immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich, wo ich nach einem Studium von 12 Semestern im Dezember 1952 das eidgenössische Staatsexamen bestand. Seit dem 1. Juli 1953 bin ich als Assistent am Krankenhaus Wädenswil tätig.